

Aus dem Institut für Arbeits- und Sozial-Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. H.Valentin)

Leberfunktionsprüfungen bei Lösemittel-exponierten Werktätigen in der metallverarbeitenden Industrie

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Margrith Körber
aus
Aach bei Oberstausen/Allgäu

D 29

1990

Dekan: Prof. Dr. med. H. Valentin

Referent: Prof. Dr. med. H. Valentin

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Juli 1970

Leberfunktionsprüfungen bei Lösemittel-exponierten Werkträgten in der metallverarbeitenden Industrie

D. SZADKOWSKI und M. KÖRBER *

Institut für Arbeits- und Sozialmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Valentin)

Eingegangen am 10. September 1969

Liver Function in Metal Workers Exposed to Solvents

Summary. In 49 workers at different levels exposed to trichloroethylene and perchloroethylene the liver function was investigated. SGPT, SGOT, alkaline serum phosphatase, serum copper, serum zinc, bromthaleine test and electrophoresis were performed. Statistically, there were in the results no differences to those of a control group. The means of all tests were in the normal range. Hence we may infer that by means of preventive measures the solvent exposition at working places is low enough to protect against severe liver injuries.

Zusammenfassung. Die Halogenkohlenwasserstoffe Trichloräthylen und Perchloräthylen werden in großem Umfang in zahlreichen Groß- und Kleinbetrieben, insbesondere der metallverarbeitenden Industrie, zur Reinigung und Entfettung gebraucht. Eine lebertoxische Wirkung dieser Substanzen ist bisher noch umstritten. In der vorliegenden Arbeit wurde der Frage nachgegangen, ob sich bei Lösemittel-exponierten Werkträgten der metallverarbeitenden Industrie mit modernen, am Arbeitsplatz einsetzbaren labordiagnostischen Methoden Leberparenchymschäden nachweisen lassen.

Bei 49 Tri- bzw. Per-Exponierten, die drei unterschiedlichen Gefährdungsgraden zugeordnet werden konnten, wurden neben anamnestischen Erhebungen die Serum-Transaminasen, die alkalische Phosphatase und das Gesamtbilirubin bestimmt sowie ein Bromthaleintest und eine Serum-Eiweißelektrophorese durchgeführt. Die Messung von Kupfer und Zink im Serum komplettierten das Untersuchungsprogramm.

Ein Zusammenhang zwischen der Dauer der beruflichen Lösemittel-Exposition und dem Auftreten subjektiver Beschwerden konnte nicht nachgewiesen werden. Für die untersuchten labordiagnostischen Parameter ließen sich gesicherte Unterschiede zwischen den einzelnen Gefährdungsgruppen und insbesondere zu einer Kontrollgruppe nicht objektivieren. Sämtliche Mittelwerte dieser leberdiagnostischen Tests lagen im Normbereich. Auch ein zusätzlicher nicht unerheblicher chronischer Alkoholkonsum eines Teils der untersuchten Probanden erbrachte keine statistisch gesicherte Zunahme pathologischer Werte in den biochemischen Tests.

Aus diesen Ergebnissen wird geschlossen, daß durch die Verwendung von Absaugvorrichtungen u.ä. die Lösemittel-Exposition am Arbeitsplatz heute so niedrig ist, daß eine mit klinischen Methoden faßbare Leberparenchymschädigung nicht objektivierbar ist.

* D 29.

1. Einleitung

In seiner Arbeitsumwelt ist der Mensch *zahlreichen ökologischen Einflüssen* ausgesetzt, die unter Umständen eine Leberschädigung bewirken können. Neben der nur für bestimmte Berufsgruppen geltenden Gefährdung durch eine Virushepatitis ist hier eine lange *Reihe lebertoxischer Arbeitsstoffe* zu nennen (Schüttmann, 1968). Dabei ist die Einwirkungsmöglichkeit derartiger Substanzen auf den menschlichen Organismus nicht nur in Betrieben der chemischen Großindustrie gegeben. Die Verwendung chemischer Fertig- und Zwischenprodukte in vielen Zweigen anderer Industriesparten läßt auch hier eine potentielle Gefährdung der Leber vermuten. Schüttmann (1968) glaubt, daß der erstaunlich große Umfang derjenigen chemischen Verbindungen, bei denen aufgrund ihrer chemischen Konstitution oder physikochemischen Eigenschaften eine leberschädigende Wirkung vermutet werden kann, die *Dunkelziffer der ätiologisch ungeklärten Fälle von Fettlebern, chronischer Hepatitis und Cirrhose* mitbedingt. Nach Untersuchungen von Wepler (1960) war nämlich bei histologisch gesicherten chronischen Hepatitiden nur in etwa 40% eine akute Virushepatitis anamnestisch festzustellen und in weiteren 30% zu vermuten. In den restlichen 30% jedoch blieb die Ursache der chronischen Hepatitis ungeklärt.

Gerade Lösemittel aus der *Gruppe der aliphatischen Halogenkohlenwasserstoffe* werden in zahlreichen Groß- und Kleinbetrieben, insbesondere der metallverarbeitenden Industrie verwendet. Dabei ist für den *Tetrachlorkohlenstoff* eine ausgesprochene Lebertoxizität gesichert, weswegen dieses Lösemittel zunehmend in seiner industriellen Verwendung eingeschränkt und durch andere ersetzt worden ist. Bei den heute hauptsächlich als Lösemittel benutzten Halogenkohlenwasserstoffen *Trichloräthylen* und *Perchloräthylen* ist dagegen eine lebertoxische Wirkung noch umstritten.

Da diese Substanzen in großen Mengen gebraucht werden (Tri 1961 10000 Tonnen/Monat in der Bundesrepublik, Weitbrecht, 1965), sollte in der vorliegenden Arbeit geprüft werden, *ob sich bei Lösemittel-exponierten Arbeitern in vier metallverarbeitenden Betrieben mit modernen, am Arbeitsplatz einsetzbaren labordiagnostischen Methoden Leberparenchymschäden nachweisen lassen.*

2. Resorption und Stoffwechsel von Trichloräthylen und Perchloräthylen

Das 1864 von Fischer synthetisierte *Trichloräthylen* (Tri, $\text{CHCl}=\text{CCl}_2$), ein Halogenkohlenwasserstoff der aliphatischen Reihe, siedet bei 87°C , ist aber schon bei Zimmertemperatur leicht flüchtig. Wegen seiner stark fettlösenden Eigenschaften und aufgrund der Tatsache, daß es bei Zimmertemperatur nicht entzündbar oder explosiv ist, findet es u.a. in der metallverarbeitenden Industrie eine weite Verwendung.



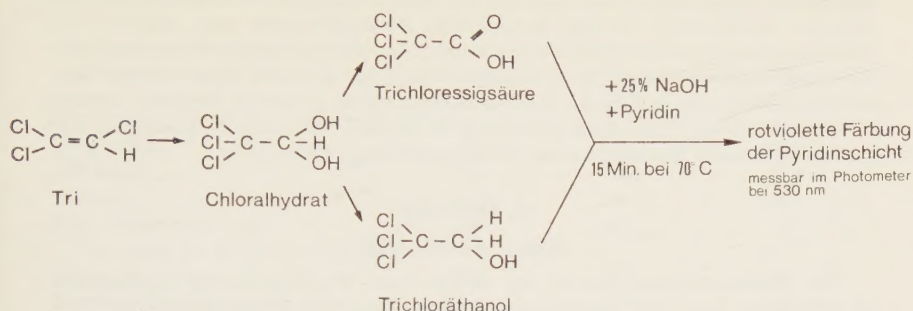
Abbau von Trichloräthylen:

Abb. 1. Abbau von Trichloräthylen und Nachweis mit der Fujiwara-Reaktion

Tri kann durch die Atemwege, über den Verdauungstrakt und in geringem Maß auch durch die Haut resorbiert werden. Von der eingeatmeten Trimenge werden 50 % (Ahlmark u. Forssman, 1951) bis 75 % (Lehmann u. Mitarb., 1936) resorbiert. Die percutane Resorptionsquote ist dagegen sehr gering (Stewart, 1964). Eine perorale Aufnahme dürfte auf dem arbeitsmedizinischen Sektor keine wesentliche Bedeutung haben. Demnach spielt die inhalative Aufnahme von Trichloräthylen am Arbeitsplatz die bedeutendste Rolle (Frant u. Mitarb., 1950).

Wie Daniel (1965) mit radioaktiv markiertem Tri nachweisen konnte, werden ca. 85 % des resorbierten Lösemittels mit einer biologischen Halbwertszeit von 5 Std über die Lungen ausgeschieden, wobei die Ausflutung einer Exponentialkurve folgt. Die restlichen 15 % der Radioaktivität fanden sich im Urin. Dabei wird das nichtexspirierte Tri im Organismus oxydativ metabolisiert. Barrett u. Mitarb. konnten bereits 1939 nachweisen, daß nach Applikation von Trichloräthylen im Harn Trichloressigsäure ausgeschieden wird, die mit der von Fujiwara (1914) angegebenen Pyridin-Reaktion bestimmt werden kann. Nach gegenwärtigen Kenntnissen dürfte die Metabolisierung über die in Abb. 1 dargestellten Zwischenstufen erfolgen (Forssman u. Mitarb., 1955). Offenbar läuft diese Reaktionskette nicht vollständig ab, da sich die Ausscheidung von Trichloräthanol zur Trichloressigsäure wie 3:1 verhält.

Tetrachloräthylen (Perchloräthylen, Per, $\text{CCl}_2=\text{CCl}_2$) wird wegen seiner dem Tri ähnlichen physikalischen Eigenschaften ebenfalls zum Entfetten von Metallen und besonders auch in chemischen Reinigungen benutzt. Sein höherer Siedepunkt (121°C) führte vielfach zu der irrigen Annahme (Eberhardt u. Freundt, 1966), daß es weniger toxisch als Tri sei. Über die Resorptionsquoten und den Metabolismus von Per ist bisher weniger bekannt; nach Untersuchungen von Daniel (1965) werden aber 98 % des resorbierten Pers über die Lungen ausgeschieden. Nur 2 % erscheinen als Trichloressigsäure und anorganische Chloride im Harn.

3. Technische Anwendung der Lösemittel in der Industrie

Halogenierte Lösemittel der aliphatischen Reihe werden heute in großem Umfang in der metallverarbeitenden Industrie zur Entfettung, in chemischen Reinigungsbetrieben sowie in der Gummi- und Farbenindustrie gebraucht. In der Metallindustrie werden heute, zumindest in größeren Betrieben, vorwiegend halb- und vollautomatische Waschanlagen verwendet, die weitgehend abgeschlossen sind und dann eine Gefährdung durch Lösemittel kaum noch bedingen.

Dabei werden die Metallteile nach verschiedenen Flut-, Bedampfungs- und Trocknungsvorgängen als warme, trockene Ware abgegeben. Die nach dem Waschvorgang verschmutzte Lösung kann durch Rückdestillation zum größten Teil wiedergewonnen werden (Weitbrecht, 1965). Eine nähere Beschreibung der technischen Einzelheiten dieser Waschanlagen würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten. Für spezielle Zwecke und besonders auch in kleineren Betrieben werden jedoch auch heute noch diese Lösemittel in offenen Verfahren (Eintauchen, Abspritzen, oft unter Erwärmung der Reinigungslösung) verwendet.

4. Methode

Stichprobenauswahl

Die Untersuchungen wurden an 49 Tri- bzw. Per-Exponierten (Lebensalter 18—62 Jahre) von vier metallverarbeitenden Betrieben durchgeführt. Die Probanden wurden nach der Intensität der Exposition in drei Gruppen eingeteilt:

Gruppe I: 23 Personen, die an einer geschlossenen Anlage beschäftigt werden und damit nicht inhalativ exponiert waren. Ein Hautkontakt bestand nur bei der ca. vierteljährlich erfolgenden Reinigung der Apparatur (Verwendung von Atemgeräten).

Gruppe II: 12 Personen, die zum Teil an offenen, mit Absaugvorrichtungen versehenen Einrichtungen eingesetzt waren und nur selten Hautkontakt hatten.

Gruppe III: 14 Personen, die ausschließlich an offenen, mit Absaugvorrichtungen versehenen Anlagen tätig waren und mehrmals täglich Hautkontakt hatten.

Wegen der nur geringfügigen und in vierteljährlichen Abständen auftretenden Lösemittelexposition wurde Gruppe I als Vergleichskollektiv herangezogen.

Untersuchungsgang

Bei allen Probanden wurde anhand eines speziellen Fragebogens die Anamnese erhoben. Die Leber wurde palpatorisch untersucht. Die Auswahl der laborchemischen Untersuchungen erfolgte nach ihrem differentialdiagnostischen Aussagewert hinsichtlich einer Leberparenchymschädigung und nach der methodischen Praktikabilität am Arbeitsplatz. Dabei war insbesondere auf die Leberspezifität und die biologische Funktion der diagnostisch benützten Enzyme zu achten, worauf besonders Eisenburg (1968) hingewiesen hat (s. Tabelle 3). Für diese labordiagnostischen Untersuchungen wurden bei den nüchternen, ruhenden Probanden insgesamt 30 ml Venenblut entnommen.

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte in Anlehnung an Ostle (1966) und Weber (1967). Neben der Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen wurden die Ergebnisse in den drei Gruppen varianzanalytisch miteinander verglichen. Die Prüfung eines eventuellen Unterschiedes in der Häufigkeit pathologischer Abweichungen in den einzelnen Gruppen erfolgte mit dem χ^2 -Test.

5. Ergebnisse

Die von 49 untersuchten Werkträgern angegebenen früheren *Erkrankungen* sind in ihrer prozentualen Häufigkeit entsprechend den Gefährdungsgruppen in Tabelle 1 zusammengestellt.

Für die hier anstehende Fragestellung ist von diesen *Vorerkrankungen* die Gelbsucht wesentlich. Wie man Tabelle 1 entnehmen kann, ist die

Tabelle 1. Prozentuale Häufigkeit der anamnestisch angegebenen Erkrankungen bei 49 untersuchten Werkträgern, aufgeschlüsselt nach 3 Lösemittel-Expositionsgraden (s. Text)

	Gruppe I (%)	Gruppe II (%)	Gruppe III (%)
Dystrophie	4,3	0	14,2
Gelbsucht	13,0	8,3	7,1
Malaria	8,6	0	14,7
Durchfallerkrankung von mehr als 2 Wochen Dauer	8,6	16,7	7,1
Magengeschwür	13,0	0	0
Magenschleimhautentzündung	21,7	8,3	7,1
Nierenleiden	4,3	0	0
Diabetes	4,3	16,7	0
Wurmkur	8,6	25	7,1

Tabelle 2. Prozentuale Häufigkeit der geklagten Beschwerden bei 49 untersuchten Werkträgern, aufgeschlüsselt nach 3 Lösemittel-Expositionsgraden (s. Text)

	Gruppe I (%)	Gruppe II (%)	Gruppe III (%)
Ekzem	17,3	33,3	35,7
Übelkeit	0	8,33	0
Appetitlosigkeit	8,6	33,3	0
Erbrechen	0	0	0
Magenkrämpfe	4,3	0	0
Obstipation	4,3	16,6	0
Fettunverträglichkeit	8,6	8,33	7,1
Herzklopfen	8,6	0	21,4
Herzschlagunregelmäßigkeit	4,3	0	0
Taubheit der Finger	4,3	33,0	0
Zittern der Hände	0	8,33	0
Kopfschmerzen	30,4	16,6	14,2
Schwindel	17,3	16,6	14,2
Benommenheit	0	0	0
Ermüdung	8,6	8,33	14,2
Durchschlafstörung	17,3	33,3	0
Alkoholintoleranz	13,0	8,33	14,2
Schweißausbruch	4,3	0	17,1

Gruppe mit der höchsten Lösemittelexposition (III) am geringsten mit einer früher durchgemachten Gelbsucht belastet. Trotzdem wurden, um eine Vergleichbarkeit der leberdiagnostischen Laboruntersuchungen zu gewährleisten, die 5 Probanden, die eine Gelbsucht in der Anamnese angegeben hatten, bei den weiteren Berechnungen eliminiert.

Die von den 49 untersuchten Probanden während des Expositionszeitraumes geklagten Beschwerden sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 3. *Mittelwerte und Standardabweichungen der untersuchten biochemischen Parameter in den verschiedenen Expositionsgruppen. F-Werte aus varianzanalytischen Vergleichen zwischen den Gruppen*

		Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	F
SGPT (mU/ml)	n	20	11	13	
	$\bar{x}$	13,13	12,85	11,37	0,3309
	s	5,91	6,23	6,73	
SGOT (mU/ml)	n	20	11	13	
	$\bar{x}$	12,87	11,43	12,95	0,3599
	s	5,82	2,74	4,96	
Alkalische Phosphatase (mU/ml)	n	18	11	13	
	$\bar{x}$	29,39	30,09	25,0	1,3402
	s	8,73	9,94	7,03	
Bilirubin (mg-%)	n	20	11	13	
	$\bar{x}$	0,509	0,577	0,464	1,3617
	s	0,022	0,207	0,166	
BSP (%)	n	20	10	12	
	$\bar{x}$	5,41	6,05	6,80	0,6253
	s	3,44	2,54	3,9	
Albumin (%)	n	20	11	13	
	$\bar{x}$	55,8	53,9	57,9	1,0423
	s	5,40	3,30	6,57	
α_1 -Globulin (%)	n	20	11	13	
	$\bar{x}$	4,85	4,63	4,92	0,2698
	s	1,13	0,80	0,86	
α_2 -Globulin (%)	n	20	11	13	
	$\bar{x}$	8,33	7,90	8,61	0,2848
	s	2,12	2,21	2,50	
β -Globulin (%)	n	20	11	13	
	$\bar{x}$	13,8	13,8	12,9	0,6859
	s	2,50	1,47	2,46	
γ -Globulin (%)	n	20	11	13	
	$\bar{x}$	17,15	19,0	16,46	3,5520*
	s	2,10	1,34	3,33	
Cu (μ g-%)	n	19	10	11	
	$\bar{x}$	127,07	113,89	110,40	0,5615
	s	22,52	20,46	17,38	
Zn (μ g-%)	n	3	4	12	
	$\bar{x}$	127,66	114,75	106,16	1,3807
	s	13,28	22,58	21,06	

F*: $p < 0,05$.

Hier fällt auf, daß zwar entsprechend dem höheren Hautkontakt mit den Lösemitteln die Häufigkeit eines Ekzems — allerdings nicht statistisch gesichert — zunimmt. Alle übrigen Beschwerden werden jedoch

in der am stärksten Lösemittel-belasteten Gruppe seltener vorgebracht als beim Vergleichskollektiv. Eine *Lebervergrößerung* konnte bei 10 Probanden (20,4%) objektiviert werden. Zwei dieser Patienten hatten früher eine Gelbsucht durchgemacht. Sechs der Werktätigen mit Lebervergrößerung haben einen jahrelangen regelmäßigen Alkoholkonsum zugegeben. Eine Vergrößerung der Leber fand sich 7mal in Gruppe I, einmal in Gruppe II und 2mal in Gruppe III.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der für die Beurteilung der Leberfunktion als relevant angesehenen biochemischen Parameter bei den untersuchten Werktätigen sind in Tabelle 3 nach dem Gefährdungsgrad geordnet aufgeführt.

6. Diskussion

Bei kritischer Betrachtung der beobachteten Vergiftungssymptome beim Menschen und der bisher vorliegenden Tierversuche kommen Eberhardt und Freundt (1966) zu dem Schluß, daß noch nicht grundsätzlich entschieden werden könne, ob Perchloräthylen weniger gefährlich sei als Trichloräthylen. Für einige toxikologische Teilwirkungen sind in der älteren Literatur allerdings unterschiedliche Effektivdosen beider Lösemittel beschrieben worden. So wirkt nach Friberg u. Mitarb. (1953) Per wesentlich schneller narkotisch als Tri. Nach Barsoum u. Mitarb. (1934) ist Per im Tierversuch auch stärker kardiotoxisch als Tri. Gerade hinsichtlich ihrer lebertoxischen Eigenschaften aber werden diese beiden Lösemittel in der Literatur unterschiedlich beurteilt. Kylin u. Mitarb. beobachteten nach einmaliger Exposition (1963) und nach Langzeitexposition (1965) im Tierversuch eine stärkere leberschädigende Wirkung des Per im Vergleich zu Tri. Dagegen konnte ein Einfluß von Per auf den Lipoidgehalt der Leber von Daniel (1963) auch nach hohen Dosen nicht objektiviert werden. Klavis u. Mitarb. (1968) konnten klinisch keine auffälligen Unterschiede in der Lebereffektivität dieser Lösemittel objektivieren. Da ferner die subjektiven Beschwerden bei Tri- und Per-Exponierten keine wesentlichen Differenzen zeigten (Franke u. Mitarb., 1969), erschien es berechtigt, die 4 Per-Exponierten des hier untersuchten Kollektivs für die weitere Betrachtung nicht von den Tri-belasteten Werktätigen abzusondern.

Bei den Angaben über die subjektiven Beschwerden (Tabelle 2) ist es auffallend, daß generell von den Probanden, die unter der höchsten Lösemittel-Exposition zu arbeiten hatten, am wenigsten Klagen vorgebracht wurden. Man ist zwar versucht, die mit steigender Lösemittel-Exposition abnehmenden Schlafstörungen — ähnliche Beobachtungen machte Weitbrecht (1965) — mit der narkotischen Wirkung der hier zur Diskussion stehenden Halogenkohlenwasserstoffe zu erklären. Ein statistisches Sicherungsverfahren läßt sich jedoch hierfür ebenso wie für

das Verhalten der übrigen Beschwerden nicht durchführen, da die Besetzungszahlen für eine Kontingenztafel zu klein sind. Immerhin scheint die hier beobachtete Tendenz die Angaben von Franke u. Mitarb. (1969) zu bestätigen, die einen Zusammenhang zwischen subjektiven Beschwerden und der Dauer einer beruflichen Per-Exposition nicht nachweisen konnten.

Um zu prüfen, ob die für die Leberfunktion in der Literatur als aussagekräftig angesehenen biochemischen Parameter signifikante Unterschiede zwischen den hinsichtlich der Lösemittel-Exposition differenten Gruppen aufweisen, wurden die entsprechenden Werte einer Varianzanalyse unterzogen. Dabei ließen sich die in Tabelle 3 aufgeführten Prüfquotienten errechnen. Da diese *F*-Werte nicht signifikant sind, ergaben sich somit weder für die Transaminasen oder die alkalische Serum-Phosphatase noch für das Serum-Bilirubin und insbesondere den Bromthalein-Test gesicherte Unterschiede zwischen den einzelnen Gefährdungsgruppen. Besonders hervorzuheben ist, daß das Kollektiv mit der höchsten Lösemittel-Exposition für keinen der untersuchten biochemischen Parameter eine signifikante Differenz zum Vergleichskollektiv aufweist. Darüber hinaus liegen sämtliche Mittelwerte der leberdiagnostischen Tests auch bei den Lösemittel-exponierten Gruppen im Normbereich. Die mittlere Bromthaleinretention beträgt in Gruppe III allerdings 6,8%. Wenn auch nach der älteren Literatur die obere Normgrenze bei 5% liegen soll, so sind nach neueren zusammenfassenden Darstellungen Werte bis 8% noch als normal anzusehen (Popper u. Schaffner, 1961; Hegglin, 1966; Krentz, 1966; Gros u. Mitarb., 1968), so daß auch in Gruppe III die Entgiftungsfunktion der Leber einen normalen Mittelwert ergibt. Die elektrophoretisch bestimmten Serum-Eiweißfraktionen zeigen bis auf die γ -Globuline ebenfalls keine gesicherten Unterschiede zwischen den Gruppen mit differenter Exposition. Der Mittelwert der γ -Globuline liegt jedoch noch innerhalb des Normbereiches.

Der Serum-Kupferspiegel spielt vornehmlich für die differentialdiagnostische Abgrenzung eines extrahepatischen Verschußikterus von Leberparenchymschäden eine Rolle. Der Serum-Zinkspiegel ist nach Untersuchungen von Wolff (1951), Vallee u. Mitarb. (1956), Prasad (1965), Halsted u. Mitarb. (1968), sowie Kallai (1968) gerade bei chronischen Leberparenchymschädigungen, wie etwa einer Lebercirrhose, erniedrigt. Eine entsprechende Verminderung des Serum-Zinkspiegels bei Tetrachlorkohlenstoffintoxikation konnte Kahn (1967) tierexperimentell nachweisen. Auch bei den hier untersuchten Lösemittel-exponierten Arbeitern fand sich mit zunehmender Gefährdung ein gegenüber dem Vergleichskollektiv erniedrigter Serum-Zinkspiegel. Diese Abnahme konnte jedoch varianzanalytisch ebenso wie die des Serum-Kupferspiegels nicht gesichert werden. Insgesamt kann also gesagt werden, daß die Mittelwerte

aller zur Überprüfung der Leberfunktion durchgeführten labordiagnostischen Tests bei den Lösemittel-exponierten Gruppen im Normbereich lagen und darüber hinaus keine signifikanten Unterschiede zu denen des Vergleichskollektivs zeigten. Wie ein Vergleich der leberdiagnostischen Untersuchungsergebnisse in den vier herangezogenen Betrieben zeigt, ist die Arbeitsplatzsituation offenbar in allen Betrieben gleich gut (SGPT: $\chi^2 = 4,1765$, SGOT: $\chi^2 = 0,5437$, BSP: $\chi^2 = 1,7874$).

Die durchgeführten statistischen Analysen lassen keine Zweifel an der Richtigkeit der bisherigen Kollektivaussagen. Bei den Einzelwerten fallen jedoch einige Probanden auf, bei denen einzelne oder mehrere Laboruntersuchungen leichte Normabweichungen aufweisen. Die Häufigkeit solcher Befundkonstellationen in den drei hinsichtlich der Lösemittel-Exposition unterschiedlichen Gruppen erweist sich jedoch im χ^2 -Test als nicht signifikant verschieden (SGPT: $\chi^2 = 1,23155$, SGOT: $\chi^2 = 1,47832$, BSP: $\chi^2 = 0,12723$). Pathologische Laborbefunde kommen damit in den beiden Lösemittel-exponierten Gruppen nicht häufiger vor als beim Vergleichskollektiv.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Franke u. Mitarb. (1969), die bei Perchloräthylen-exponierten Beschäftigten in chemischen Reinigungsbetrieben auffällige, von der Norm abweichende Blut- und Harnbefunde nicht erheben konnten. Auch bei *peroralen* Vergiftungen mit Trichloräthylen konnte Meyer (1966) pathologische Werte in den Leberfunktionsproben nicht objektivieren. In Tierversuchen fand Andersson (1957) lediglich eine leichte, reversible Steigerung der Thymoltrübungsreaktion unter Trichloräthylen, während Tolot u. Mitarb. (1964) mit Trichloräthylen und Daniel (1963) mit radioaktiv markiertem Perchloräthylen in der von ihnen gewählten Dosierung keine Leberschädigung hervorrufen konnten. Offenbar kommt es zu einem Leberzellschaden erst bei extrem hohen (Kylin u. Mitarb., 1963, 1965) bzw. subletalen Dosen (Klaassen u. Mitarb., 1966, 1967). Beim Menschen wurden schwere Leberschäden bisher nur bei tödlich ausgegangenen Trichloräthylenvergiftungen, wie sie gelegentlich als Narkosezwischenfälle vorkamen, pathologisch-anatomisch nachgewiesen (Ayre, 1945; Dodds, 1945; Herdmann, 1945; Heizer, 1951). Nach einer unkomplizierten Tri-Narkose waren die Leberfunktionstests jedoch normal (Gilchrist u. Mitarb., 1956) oder nur geringfügig und vorübergehend gestört (Armstrong, 1947). Möglicherweise erklären sich die in der Literatur vertretenen unterschiedlichen Ansichten über die Hepatotoxizität einer chronischen industriellen Tri-Exposition durch eine verschieden hohe Raumluftkonzentration am Arbeitsplatz. So lehnen u. a. Stüber (1931) sowie Guyotjeannin u. Mitarb. (1958) die Möglichkeit einer Leberschädigung durch industrielle Tri-Exposition ab, während Lachnit (1950) und McBirney (1954) eine solche bejahen.

Bei der Auswertung unseres Fragebogens fiel bei einigen der Probanden ein nicht unbeträchtlicher *Alkoholkonsum* auf. Nach zahlreichen Untersuchungen, u.a. von Rowntree (1950), Seeley (1960), Péquinet (1962) und Thaler (1969), ist bekannt, daß in Abhängigkeit von Umfang und Dauer eines Alkoholmißbrauches eine Fettleber oder andere Leberparenchymschädigungen auftreten können. Vergleicht man in den einzelnen Teilkollektiven die Anzahl der Probanden, die einen regelmäßigen Alkoholkonsum über Jahre angegeben hatten, so zeigt sich eine Häufung in Gruppe I, die sich im χ^2 -Test ($\chi^2 = 8,025$) statistisch sichern läßt. Es ist nun denkbar, daß durch diese Inhomogenität, die bei der Stichprobenauswahl nicht vorhersehbar war, das Ergebnis der vorgelegten Untersuchungen verfälscht sein könnte. Das Überwiegen von Probanden mit längerdauerndem Alkoholkonsum in der Vergleichsgruppe könnte nämlich die Werte der biochemischen Untersuchungen in den pathologischen Bereich verschieben und damit eventuelle Unterschiede zu Werten in den Lösemittel-exponierten Teilkollektiven verschleiern. Prüft man jedoch die bei den Probanden mit chronischem Alkoholkonsum und die bei den übrigen Untersuchten gewonnenen Ergebnisse der biochemischen Analysen im *t*-Test, so läßt sich ein Unterschied für die SGPT ($t = 1,7821$), die SGOT ($t = 1,4963$) und den BSP-Test ($t = 0,0382$) nicht sichern. Für diese Parameter kann somit ein Einfluß der zu berücksichtigenden Alkoholmenge auf die Leberfunktion der untersuchten Probanden ausgeschlossen werden. Die alkalische Serum-Phosphatase lag jedoch bei den Personen, die einen chronischen Alkoholkonsum angegeben hatten, mit 30,9 mU/ml signifikant höher als bei den übrigen Untersuchten ($\bar{x} = 23,8$ mU/ml, $t = 2,7992^{**}$). Diesem Unterschied kann jedoch für die hier anstehende Frage deshalb keine wesentliche Bedeutung beigemessen werden, da alle Einzelwerte und damit auch der Mittelwert noch im Streubereich der Norm liegen (obere Normgrenze: 48 mU/ml). Gardner u. Mitarb. hatten 1925 erstmals darauf hingewiesen, daß durch den Genuß von Alkohol die hepatotoxische Wirkung von Tetrachlorkohlenstoff zunehme. Auch für die Tri-Exposition berichteten Bardodej u. Mitarb. (1956) über ein ähnliches Phänomen, was experimentell beim Menschen von Lachnit u. Mitarb. (1960) und im Tierversuch von Cornish u. Mitarb. (1966) bestätigt werden konnte. In unseren Lösemittel-exponierten Kollektiven befanden sich sowohl Probanden mit einem langdauernden Alkoholkonsum als auch solche, die nur einen gelegentlichen Alkoholgenuß angegeben hatten. Es konnte somit der Frage nachgegangen werden, ob sich hier ein Einfluß des Alkohols auf eine lebertoxische Wirkung des Trichloräthylens objektivieren läßt. Im *t*-Test nach Student zeigte sich jedoch bei den Lösemittel-exponierten Arbeitern mit chronischem Alkoholkonsum für

t^{**} : $p < 0,01$.

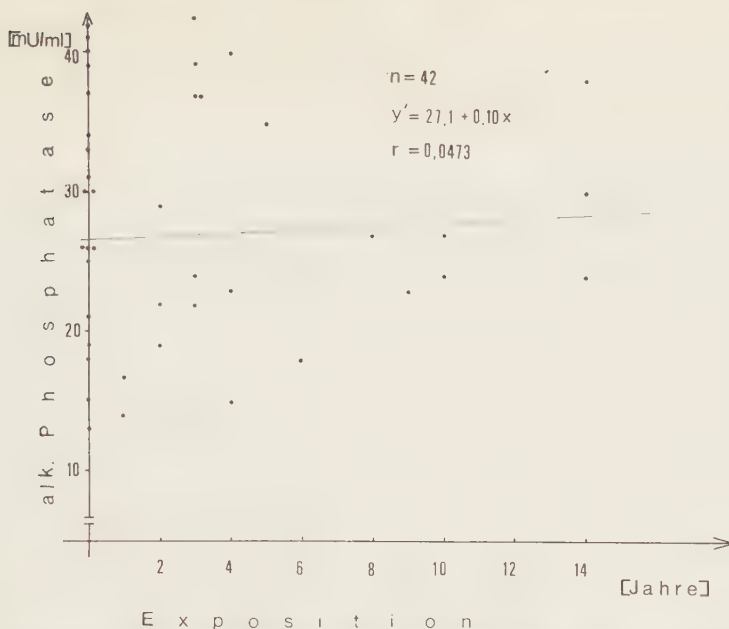


Abb. 2. Punkte-Korrelationsdiagramm der alkalischen Serum-Phosphatase in Abhängigkeit von der Lösemittel-Exposition

keinen der untersuchten biochemischen Parameter eine gesicherte Zunahme gegenüber den nur gelegentlich Alkohol genießenden Lösemittel-Exponierten.

Aufgrund der hier vorgelegten Ergebnisse muß also angenommen werden, daß heute die Lösemittel-Exposition am Arbeitsplatz durch die Anwendung von Absaugvorrichtungen und ähnlichen arbeitshygienischen Maßnahmen so niedrig ist, daß eine mit klinischen Methoden faßbare Leberparenchymschädigung nicht objektivierbar ist. Diese Annahme wird noch unterstützt durch das Ergebnis einer regressionsanalytischen bzw. korrelationsanalytischen Aufarbeitung der vorliegenden Ergebnisse (Abb. 2 und 3). Setzt man nämlich die gewonnenen Labordaten zu der Dauer der Lösemittelarbeit in Beziehung, so läßt sich weder für die Transaminasen noch für den Bromthalein-Test oder die alkalische Phosphatase eine Abhängigkeit von der Länge der Exposition sichern. Die Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase zeigt allerdings mit zunehmender Dauer der Lösemittel-Exposition eine zunächst signifikante Aktivitätsabnahme. Da jedoch eine Altersabhängigkeit des SGPT-Serumspiegels bekannt ist, wurde durch eine partielle Korrelation der Alters- einfluß ausgeschaltet, wonach sich mit $r_{\text{part}} = -0,1694$ eine Abhängigkeit des SGPT-Spiegels von der Dauer der Lösemittel-Exposition nicht

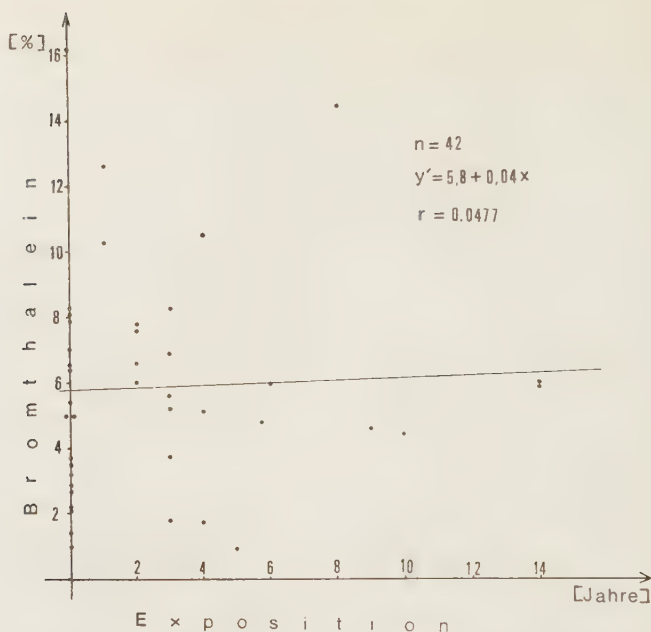


Abb. 3. Punkte-Korrelationsdiagramm der Bromthalein-Retention in Abhängigkeit von der Lösemittel-Exposition

Tabelle 4. Regressionsfunktionen und Korrelationskoeffizienten r aus einer Prüfung der Abhängigkeit zwischen der Dauer der Lösemittel-Exposition und einigen leberdiagnostischen Parametern

Test	n	$y' = a + bx$	r
SGPT	44	$y' = 13,89 - 0,45x$	$-0,3069$
SGOT	44	$y' = 12,6 - 0,15x$	$-0,1418$
Alkalische Phosphatase	42	$y' = 27,1 + 0,10x$	$0,0473$
BSP	42	$y' = 5,8 + 0,04x$	$0,0477$

mehr sichern läßt. Aus den niedrigen Regressionskoeffizienten (Tabelle 4) darf man schließen, daß auch nach jahrzehntelanger Lösemittel-Exposition mit einer nennenswerten Beeinflussung der betreffenden Größen nicht gerechnet zu werden braucht.

Damit ist nicht anzunehmen, daß die eingangs zitierte Vermutung Schüttmanns (1968) über eine kausalgenetische Bedeutung einer langdauernden Lösemittel-Exposition hinsichtlich der Ausbildung einer chronischen Leberparenchymschädigung für die hier untersuchten Chlorkohlenwasserstoffe zutrifft.

Aus den hier vorgelegten Resultaten kann jedoch nicht beurteilt werden, ob diese arbeitshygienischen Maßnahmen für die Neurotoxizität oder die kardiotoxische Wirkung von Trichloräthylen ausreichend sind.

Literatur

- Ahlmark, A.: Evaluating trichloroethylene exposures by urinalyses for trichloroacetic acid. *Arch. industr. Hyg.* **3**, 386 (1951).
- Andersson, A.: Gesundheitliche Gefahren in der Industrie bei Exposition für Trichloräthylen. *Acta med. scand.* **157**, Suppl. 323 (1957).
- Armstrong, D. M.: The assessment of liver damage following trichloroethylene and diethyl-ether anaesthesia. *Anaesthesia* **2**, 45 (1947).
- Ayre, P.: Acute yellow atrophy after trilene anaesthesia. *Brit. med. J.* **1945II**, 784.
- Baader, E. W.: Berufskrankheiten. Berlin-München: Urban & Schwarzenberg 1960.
- Bardodej, Z., Vyskocil, J.: Problem of trichloroethylene in occupation medicine. *Arch. industr. Hlth.* **13**, 581 (1956).
- Barrett, H. M.: A study of the fate in the organism of some chlorinated hydrocarbons. *J. industr. Hyg.* **21**, 479 (1939).
- Barsoum, G. S., Saad, K.: Relative toxicity of certain chlorine derivatives of aliphatic series. *Quart. J. Pharm.* **7**, 205 (1934).
- Cornish, H. H., Adefuin, J.: Ethanol potentiation of halogenated aliphatic solvent toxicity. *Amer. industr. Hyg. Ass. J.* **27**, 57 (1966).
- Daniel, J. W.: The metabolism of ³⁶Cl-labelled trichloroethylene and tetrachloroethylene in the rat. *Biochem. Pharmacol.* **12**, 795 (1963).
- Dodds, G. N.: Necrosis of liver and bilateral massive suprarenal hemorrhage in puerperium. *Brit. med. J.* **1945I**, 769.
- Eberhardt, H., Freundt, H.: Perchloräthylen-Vergiftungen. *Arch. Toxikol.* **21**, 338 (1966).
- Eisenburg, J.: Die Leberfunktion in der Indikation von Oberbaucheingriffen. *Münch. med. Wschr.* **110**, 3020 (1968).
- Fischer, E.: Über die Einwirkung von Wasserstoff auf Einfach-Chlorkohlenstoff. *Jena. Z. Med. Naturw.* **1**, 123 (1864).
- Forssman, S.: Umsatz von Trichloräthylen im Organismus. Eine tierexperimentelle Untersuchung. *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* **13**, 619 (1955).
- Franke, W.: Zur Gewerbehygiene und Toxikologie der chemischen Reinigungsbetriebe. *Verh. dtsh. Ges. Arbeitsschutz* **10**, 183—194 (1967).
- Eggeling, F.: Klinisch-statistische Untersuchungen bei Perchloräthylen-exponierten Beschäftigten in chemischen Reinigungsbetrieben. *Med. Welt (Stuttg.)* **20**, 453 (1969).
- Frant, R., Westendorf, J.: Medical control on exposure of industrial workers to trichloroethylene. *Arch. industr. Hyg.* **1**, 308 (1950).
- Friberg, L.: Toxicities of trichloroethylene and tetrachloroethylene and Fujiwaras pyridine-alkali-reaction. *Acta pharmacol. (Kbh.)* **9**, 303 (1953).
- Fujiwara, K.: Über eine sehr empfindliche Reaktion zum Chloroformnachweis. *S.-B. Abh. naturforsch. Ges. Rostock* **6**, 33 (1914).
- Gardner, G. R.: Studies on the pathological histology of experimental carbon tetrachloride poisoning. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* **36**, 107 (1925).
- Gilchrist, E., Goldschmidt, M. W.: Some observations on the metabolism of trichloroethylene. *Anaesthesia* **11**, 28 (1956).
- Gros, H., Zwirner, K.: Empfindlichkeit für Laboratoriumsuntersuchungen für die Erkennung chronisch entzündlicher Lebererkrankungen. *Med. Klin.* **40**, 1577 (1968).

- Guyotjeannin, Ch., Fournier, E., Guyotjeannin, N.: Contribution à l'étude de l'hématologie du trichloroéthylène. *Sang* **29**, 338 (1958).
- Haas, T., Lehnert, G., Schaller, K.-H.: Zinkbestimmung im Serum. *Z. klin. Chem.* **5**, 218 (1967).
- Halsted, J. A., Hackley, B., Rudzki, C., Smith, J. C., Jr.: Plasma zinc concentration in liver disease. *Gastr. Ent.* **54**, 1098 (1968).
- Hegglin, R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Stuttgart: Thieme 1966.
- Hunold, G. A.: Die Fujiwara-Reaktion und ihre Anwendung zur Bestimmung von Trichloräthylen in der Raumluft und von Trichloressigsäure im Harn. *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* **14**, 77 (1955).
- Kahn, A. M., Ozeran, R. S.: Liver and serum zinc abnormalities in rats with cirrhosis. *Off. Publ. Amer. Gastroent. Ass.* **53**, 193 (1967).
- Kallai, L., Keler-Bacoka, M., Marinkovic, M., Knesevic, S., Stojanovski, A., Kusotic, S.: Zinkwerte im Serum bei Leberkrankheiten. *Schweiz. med. Wschr.* **98**, 1007 (1968).
- Klaassen, C. D., Plaa, L.: Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in mice. *Toxicol. appl. Pharmacol.* **9**, 139 (1966).
- — Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in dogs. *Toxicol. appl. Pharmacol.* **10**, 119 (1967).
- Klavis, G., Eggeling, F.: Zur Symptomatologie der häufigsten Halogenkohlenwasserstoffvergiftungen. *Zbl. Arbeitsmed.* **18**, 193 (1968).
- Krentz, K., in Kress, H. v.: Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik. München: J. F. Bergmann 1966.
- Kühböck, J.: Vergiftungen durch organische Lösemittel. *Wien. Z. inn. Med.* **9**, 341 (1964).
- Kylin, B., Reichhardt, H., Sümej, S., Yllner, S.: Hepatotoxicity of inhaled trichloroethylene and tetrachloroethylene and chloroform: single exposure. *Acta pharmacol. (Kbh.)* **20**, 16 (1963).
- — — — Hepatotoxicity of inhaled trichloroethylene and tetrachloroethylene; long-term exposure. *Acta pharmacol. (Kbh.)* **22**, 379 (1965).
- Lachnit, V., Pietschmann, H.: Activity of serum-glutamic-oxalacetic-transaminase and aldolase in workers exposed to halogenated hydrocarbons. *Industr. Med. Surg.* **29**, 523 (1960).
- Rankl, W.: Chronische Trichloräthylenvergiftung. *Unfallmed.* **43**, 334 (1950).
- McBirney, R. S.: Trichloroethylene and dichloroethylene poisoning. *Arch. industr. Hyg.* **10**, 130 (1954).
- Meyer, H. J.: Perorale Vergiftung mit Trichloräthylen. *Arch. Toxikol.* **21**, 225 (1966).
- Ostle, B.: Statistics in research. Ames, Iowa: The Iowa State University Press 1966.
- Péquiot, G.: Die Rolle des Alkohols bei der Ätiologie von Leberzirrhosen in Frankreich. *Münch. med. Wschr.* **103**, 1464 (1962).
- Popper, H., Schaffner, F.: Die Leber. Struktur und Funktion. Stuttgart: Thieme 1961.
- Prasad, A. S., Oberleas, D., Halsted, J. A., Collins, R. S.: Determination of zinc in biological fluids by atomic absorption spectrophotometry. *J. Lab. clin. Med.* **66**, 508 (1965).
- Rowntree, L. G.: Considerations in cirrhosis of the liver. *J. Amer. med. Ass.* **89**, 1950 (1927).
- Schüttmann, W.: Die Bedeutung chronischer Leberkrankheiten in der Arbeitsmedizin. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **23**, 651 (1968).
- Seeley, J. R.: Death by liver cirrhosis and the price of beverage alcohol. *Canad. med. Ass. J.* **83**, 1361 (1960).

- Steinborn, J.: Schäden des hämatopoetischen Systems durch Lösungsmittel und ihre labordiagnostische Erfassung. *Zbl. Arbeitsmed.* **18**, 10 (1968).
- Stewart, R. D., Dodd, H. C.: Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylenechloride, and 1,1,1-trichloroethane through the human skin. *Amer. industr. Hyg. J.* **25**, 439 (1964).
- Stüber, K.: Gesundheitsschädigungen bei der gewerblichen Verwendung des Trichloräthylens und die Möglichkeit ihrer Verhütung. *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* **2**, 398 (1931).
- Sundermann, F. W. J., Roszel, N. O.: Measurement of copper in biologic material by atomic absorption spectrometry. *J. clin. Path.* **48**, 286 (1967).
- Thaler, H.: Alkohol und Leberschaden. *Dtsch. med. Wschr.* **94**, 1213 (1969).
- Tolot, G., Viallier, J., Roulet, A., Rivoire, J., Figuerés, I. C.: Toxicité hépatique du trichloréthylène. *Arch. Mal. prof.* **25**, 9 (1964).
- Valee, B. L., Kägi, J. H. R.: Zur Bedeutung des Zinks im Stoffwechsel. *Schweiz. med. Wschr.* **6**, 132 (1956).
- Weber, E.: *Grundriß der Biologischen Statistik*. Stuttgart: Fischer 1967.
- Weitbrecht, U.: Tri und Triersatz in der Metallindustrie. *Zbl. Arbeitsmed.* **15**, 138 (1965).
- Wepler, W.: Die pathologische Anatomie der chronischen Hepatitis. In: Wildhirt, E., Fortschritte der Gastroenterologie. München-Berlin: Urban & Schwarzenberg 1960.
- Wolff, H.: Das Serum-Zink und seine klinischen Eigenschaften. *Klin. Wschr.* **29**, 94 (1951).

Dr. med. D. Szadkowski
 Institut für Arbeits- und Sozialmedizin
 der Universität Erlangen-Nürnberg
 8520 Erlangen, Schillerstraße 25

Lebenslauf

Am 28. Januar 1945 wurde ich, Margrith Waltraut Körber, als dritte Tochter des Dipl.-Ing. Willy Körber und seiner Ehefrau Waltraut, geb. Kießling, in Aach bei Oberstaufen im Allgäu geboren. Ich bin evangelischer Konfession.

Im Frühjahr 1948 zogen meine Eltern nach Schweinfurt. Von 1951 bis 1955 besuchte ich dort eine Volksschule. 1955 wechselte ich in das Städt. Realgymnasium, die Olympia-Morata-Schule, über. Nach neunjähriger Schulzeit legte ich im Juli 1964 an diesem Realgymnasium die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1964/65 begann ich das Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Hier bestand ich nach 5 Semestern im März 1967 die ärztliche Vorprüfung. Nach dem Wintersemester 1969/70 legte ich das Staatsexamen ab.

